

Paris
Acad
FACULTÉ DE MEDECINE ~~DE~~ PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard, Raymond, Jacques RENOU

Né le 14 Avril 1939 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS
DE DYSEMBRYONE TESTICULAIRE MALIN

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard, Raymond, Jacques RENOU

Né le 14 Avril 1939 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS
DE DYSEMBRYONE TESTICULAIRE MALIN

Président : Monsieur P. MOZZICONACCI (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970



A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Professeur à la Faculté de Médecine de
Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

En hommage de respectueuse
reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Au Docteur Francis BOCQUENTIN

Chirurgien

Qui nous a donné le sujet
de cette thèse

Avec nos sincères remercie-
ments

A PROPOS D'UN CAS DE DYSEMBRYONE
TESTICULAIRE MALIN

-:-

INTRODUCTION

-:-

Au fur et à mesure que s'accumulent les observations, que se multiplient et se précisent les thérapeutiques, et que, il faut bien le reconnaître, s'améliorent, lentement certes, pronostic et résultats, tout se passe comme si les problèmes de la cancérologie allaient en se compliquant, parfois même en s'obscurcissant ...

Toutefois, comme on l'a encore vu lors d'un récent Congrès (Houston 1970), loin de se laisser aller au découragement, cliniciens, biologistes, chimiothérapeutes, chirurgiens, radiologistes, se doivent au contraire de poursuivre la lutte, en mettant en commun leurs efforts et leurs observations. Ainsi arrive-t-on, insensiblement, à une amélioration des résultats, si ce n'est à une compréhension claire des mécanismes en cause.

C'est pourquoi, et malgré la modicité de l'apport que représente un cas isolé, nous n'avons cependant pas hésité, encouragé par nos Maîtres, de prendre pour point de départ de notre thèse un cas de dysembryome testiculaire malin chez un jeune garçon de 16 ans. Malgré tous les efforts déployés dans le diagnostic et le traitement, le pronostic chez notre malade est aussi sombre que l'histologie initiale le faisait redouter. Mais si l'on considère des statistiques plus vastes, et surtout les séries les plus ré-

centes, certaines améliorations apparaissent, par exemple dans la durée moyenne et la qualité des survies. Ce n'est donc qu'en multipliant les observations, en variant les modalités du traitement, en consignait et faisant connaître les résultats obtenus en fonction des caractéristiques propres à chaque cas, que l'on arrivera à des résultats de plus en plus positifs.

Dans le cas des tumeurs testiculaires malignes, en particulier chez le sujet jeune, on se heurte à des difficultés d'estimation des effets obtenus du fait de la diversité des types histologiques, l'ordre dans lequel les divers éléments thérapeutiques sont utilisés, leur nature et leur posologie, pesant également mais de façon délicate à préciser, sur la durée de la survie. Chirurgie limitée ou radicale, radiothérapie et surtout, en rapide évolution actuellement, chimiothérapie, restent les trois armes à notre disposition. Encore faut-il savoir les utiliser de telle sorte que pour un cas donné, leur efficacité atteigne son niveau maximal.

C'est dans ce sens que nous abordons un sujet aussi vaste et délicat que les tumeurs malignes du testicule en général, des dysembryomes en particulier.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

- tout d'abord, un rapide "Historique" nous montrera comment en quelques décennies les tumeurs malignes du testicule se sont enrichies de notions d'histogénèse, d'anatomopathologie et aussi de traitement, en particulier chimiothérapique, cytostatique, voire cytolytique ;

- puis nous exposerons notre propre observation ;
- ce qui, replacée dans les données trouvées dans la littérature médicale mondiale, en particulier récente, nous permettra de mieux connaître les circonstances étiologiques d'apparition de ces tumeurs ; d'en décrire l'histogénèse, l'actuelle classification ;
- le diagnostic clinique, lymphographique, anatomopathologique, biologique, enrichi récemment par le dosage des prolans, apportera les bases du traitement ;
- nous verrons alors les techniques disponibles, les indications de chacune d'elles, et enfin leurs résultats, fondés sur le pronostic, la durée et la qualité de la survie.

- II -

HISTORIQUE

--:-

On fait généralement remonter à la thèse de M. CHEVASSU consacrée aux tumeurs du testicule et soutenue à Paris en 1906 nos connaissances modernes sur l'histologie de ces lésions. Il ne faut pourtant pas oublier qu'en 1895 PILLIET et COSTE faisaient paraître dans la revue de Chirurgie une "Etude histologique sur les épithéliomas du testicule" ; KOCHER et LANGHANS, MONOD et ARTAUD, avaient de leur côté au cours du XIXe siècle établi de véritables répertoires des tumeurs du testicule, sans qu'il se soit agi d'une véritable classification anatomoclinique. On peut dire en effet que l'histoire des cancers testiculaires est dominée d'une part par les acquisitions de l'histogénèse, d'autre part par l'utilisation appropriée des armes thérapeutiques chirurgicales, radiothérapiques, chimiothérapiques.

WALKENS en 1929 faisait une étude critique des "embryomes du testicule", tandis que la même année, une notion décisive était acquise grâce à ZONDEK : la présence de prolans dans les urines de malades porteurs de certaines variétés de tumeur du testicule, en particulier en cas de chorio-épithéliome. Avec les méthodes actuelles de dosages hormonaux, nous disposons donc d'un élément précieux de diagnostic biologique et de surveillance évolutive.

BECLERE en 1934 mettant en parallèle le séminome du testicule et le séminome de l'ovaire ; l'année suivante, BANG, HAMBURGER et NIELSEN proposaient une classification des tumeurs testiculaires, procédant de celle de CHEVASSU, mais avec des variantes ; A.R. WEIL en 1936 décrivait l'embryologie et la pathologie générale des cancers du testicule, tandis qu'en 1946 M. CHEVASSU utilisant les données anatomopathologiques, établissait un diagnostic histologique du séminome du testicule. P. MASSON reprenait la question, et ses travaux aboutissaient en 1956 à son Traité sur "les tumeurs humaines".

Mais si ces classifications histopathologiques continuaient à préoccuper les anatomopathologistes, MASSON et PEYRON, CABANNE de Dijon, et surtout DIXON et MOORE (1959), MELICOW, J.A. GAILLARD en 1955-1956 qui précise l'histogénèse, les images initiales et les aspects évolutifs, ce furent bientôt les possibilités de traitement qui furent au premier plan de la scène. Car on devait bien se rendre à l'évidence : les tumeurs malignes du testicule, en particulier chez l'enfant et l'adolescent, avaient un pronostic des plus sombres qu'il fallait dans la mesure du possible atténuer.

On disposait d'abord de la chirurgie, que ADAMS voulut radicale : castration du côté atteint (1949) ; pour LEADBETTER cependant le traitement devait tenir compte de l'anatomopathologie ; DELARUE et SORS en 1953 proposent la ponction-biopsie . Pour COX, en 1954 la radiothérapie devrait à elle seule stabiliser la tumeur. CHEVALLEY dans sa thèse soutenue à Paris en 1956, se fondant sur plus de 250 dossiers provenant de l'Institut Gustave Roussy et du Service d'Urologie de l'Hôpital militaire du Val de Grâce, donne la première place aux éléments du diagnostic aussi précoce que possible,

puis estime le traitement qui consistait alors en une hémicastration suivie immédiatement de radiothérapie ; cependant la radiothérapie préopératoire locale avait donné des résultats intéressants. L'irradiation avait été employée seule, sans chirurgie, par DEAN dès 1929 avec des résultats qui paraissent très favorables. Mais la nature histologique des tumeurs était mal ou pas définie.

La nouveauté dans le travail de CHEVALLEY résidait dans la pratique de dosage des prolans urinaires. La même année 1956 STAVROS étudiait dans sa thèse les embryomes testiculaires. MARTIN, CABANNE et FEROLDI décrivaient une stromaréaction cancéreuse à cellules épithélioïdes ; GIROUD et LELIEVRE dans leurs "Eléments d'embryologie", COUVELAIRE dans son "Précis de Pathologie Chirurgicale" , M. FEVRE et R. HUGUE-NIN dans leur ouvrage sur les tumeurs de l'enfant, ne manquèrent pas d'apporter leur contribution à une question alors en pleine évolution. ADERHOLD en 1957 insiste sur les rapports biologiques entre Séminomes et Tératomes testiculaires, et sur les possibilités d'établir un diagnostic différentiel et un pronostic. PARHON et PETREA en 1958 exposent la morphogénèse du cancer testiculaire ; MILLOT montre la possibilité, à la lumière de sept observations, d'une association au niveau du même testicule de dysembryome et de goniome. CHASSARD en 1958 également fonde sa thèse sur 140 tumeurs malignes du testicule observées et traitées au Centre Léon BERARD, à Lyon ; l'année suivante c'est à Bordeaux que VILLENAVE soutenait une thèse consacrée à une étude clinico-pathologique des tumeurs germinales dysembryonnaires malignes du testicule.

Un tournant fut bientôt pris, sur le plan thérapeutique avec l'introduction d'un traitement

médical, chimiothérapique lysant et détruisant les cellules néoplasiques. On sait qu'actuellement le but des cancérologues est "la destruction de la dernière cellule cancéreuse", à partir de laquelle le processus malin peut à tout moment repartir. Les pionniers de la chimiothérapie voyaient donc juste, au moins dans les conceptions actuelles. LI et WHITMORE en 1960 associaient plusieurs chimiothérapies pour influencer les métastases du cancer du testicule: un agent alkylant, un anti-métabolisant, un antitumoral enfin, l'actinomycine D, un antibiotique cytolytique. Tandis qu'en 1963 GRASSET précisait la classification des tumeurs du testicule, BAWDEN la même année dosait les 17-oxystéroïdes urinaires chez les porteurs de tératomes et de séminomes testiculaires. En 1964 une série de travaux anglais faisait la somme de la question sous tous ses aspects, avec THACKRAY, SYMINGTON et WALLACE, PUGH, SMITH, CAMERON, BROWN, COLLINS. En France, J.D. PICARD et J. BABINET faisaient avancer la lymphographie au service de l'étude de l'extension ganglionnaire dans les tumeurs du testicule ; cette technique a été très largement utilisée, avec un isotope radio-actif, par NAULLEAU et collaborateurs, en 1966. CHAUVIN et BRICOT précisent les indications et les résultats de la lymphadénectomie dans les dysembryomes testiculaires. Des statistiques sont publiées, par RICHARDSON et LEBLANC à propos de 135 cas suivis cinq années (1965), par DOMINICIS à propos de 61 observations. La chimiothérapie est le centre des recherches et de la clinique ; BROWN et KENNEDY opposent aux métastases du cancer testiculaire la mithramycine, utilisée également par REAM, PERLIA, WOLTER et TAYLOR III (1968). MACKENZIE précise les indications et la technique de la chimiothérapie dans les métastases de cancer testiculaire. Dans le cas particulier des métastases pulmonaires des dysembryomes du testicule, KLEIN,

PETIT et collaborateurs expérimentent la Nitrofurazone. ROUFFILANGE et TOUDOIRE enfin, publient en 1967 quelques années de dosages de la prolanurie chez leurs malades porteurs de tumeurs malignes du testicule.

A cette longue liste, nous ajouterons notre propre observation.

- III -

OBSERVATION

-:-

Le jeune Denis M... âgé de 16 ans, est vu pour la première fois le 26 octobre 1969 pour une volumineuse tumeur scrotale gauche, indolore, du volume d'une mandarine, apparue depuis deux à trois mois. Le scrotum est souple, on ne perçoit pas de ganglions inguinaux.

Sans perdre de temps devant cette tumeur plus que suspecte, il est procédé à son ablation dès le lendemain, le 27 octobre 1969.

Compte-rendu opératoire : exploration par voie scrotale d'une volumineuse tumeur scrotale gauche ; ouverture de la vaginale, il s'écoule une petite quantité de liquide clair. On découvre une tumeur testiculaire volumineuse, développée à l'intérieur de l'albuginée. Au-dessus de la tumeur, le cordon est normal, de même que l'épididyme, mais celui-ci présente une hypervascularisation périphérique. La tumeur est surmontée par une partie (un cinquième de la glande environ) du testicule d'apparence normale.

Tout clivage entre glande saine et tumeur étant impossible, et devant la gravité de la lésion, macroscopiquement d'apparence maligne, on pratique une castration. Pour cela, on agrandit l'incision scrotale vers la région inguinale, pour aborder le cordon dès son émergence dans le canal inguinal. Le cordon est sectionné

et ligaturé. La recherche de ganglions inguinaux est négative. On ferme en deux plans, après résection du scrotum, qui n'est pas envahi, et mise en place d'un drain de Redon.

Des examens anatomopathologiques de la tumeur testiculaire et du cordon sont demandés à Monsieur le Professeur TOURNEUR et à Monsieur le Professeur De BRUX. Voici les résultats qui nous sont revenus :

Examen histologique de Monsieur le Professeur De BRUX :

Tumeur testiculaire : ce testicule n'est plus reconnaissable ; il est transformé en une masse néoplasique volumineuse mal délimitée, qui arrive au contact immédiat de l'épididyme. La tumeur, assez homogène dans son ensemble, présente essentiellement deux sortes d'aspects :

- elle est constituée dans sa plus grande partie par un stroma lâche, oedémateux et congestif, peuplé de cellules tumorales tantôt arrondies, tantôt allongées, ou étoilées. Ces éléments ont de gros noyaux plus ou moins boursouflés, hyperchromatiques, riches en atypies et en figures de mitose.

Englobés dans ce tissu d'aspect myxomateux, il existe des îlots cellulaires plus denses. Ceux-ci sont généralement formés de cellules fusiformes, groupés en faisceaux présentant un cytoplasme éosinophile. Les éléments cellulaires ont alors un aspect nettement myoïde. Ils se groupent en placards ou plus rarement semblent délimiter des ébauches papillaires ou tubulaires.

La tumeur riche en vaisseaux, apparaît peu ou pas nécrosée.

Cordon spermatique : l'étude des fragments prélevés à son niveau le montre indemne d'envahissement néoplasique.

Conclusion : confirmant le diagnostic clinique, c'est l'image d'un dysembryome testiculaire à tissus immatures. La prolifération très indifférenciée a une structure essentiellement mésenchymateuse.

Il s'agit d'une tumeur de radiosensibilité moyenne mais de malignité accentuée. Son pronostic immédiat est généralement lié à l'existence ou non de métastases ganglionnaires au niveau des chaînes lymphatiques abdominales.

Examen histologique de Monsieur le Professeur
TOURNEUR :

Tumeur testiculaire : cette tumeur testiculaire ne laisse persister aucune structure testiculaire normale.

Elle est faite d'éléments tumoraux, ce dont témoignent les inégalités et la présence de mitoses. Ces éléments sont souvent fusiformes en trousseaux compacts, ou dispersés. Dans ces dernières zones, on voit que les cellules sont anastomosées entre elles. Dans ce tissu se développe un riche réseau capillaire dont la bordure cellulaire a les mêmes caractères.

Conclusion : c'est sans aucun doute une tumeur maligne dysembryoplasique. Les arguments morphologiques suggèrent de la classer comme réticulo-angiosarcome.

Le jeune malade est alors adressé à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, au Centre de Traitement des tumeurs (M. le Professeur A.N. LOISEAU, M. le Professeur agrégé A. LAUGIER), le 20 novembre, pour une lymphographie qui nous renseignera

sur la présence ou l'absence d'envahissement tumoral ganglionnaire.

Compte-rendu de M. LAUGIER : la lymphographie que nous venons de voir est grossièrement normale, encore qu'il existe sur le bord gauche de L2 un ganglion qui est suspect. Dans ces conditions, et en accord avec M. le Dr BOCQUENTIN, qui a traité le malade depuis le début, il est décidé de pratiquer un curage chirurgical lombaire gauche. En fonction des résultats histologiques, on verra si on pratique ou non une radiothérapie. Si l'histologie est normale, on pourrait s'abstenir de la radiothérapie car si celle-ci est faite, elle nécessitera des doses élevées faisant courir des risques de radiolésions certains au niveau du pancréas et du duodénum. Le pronostic dépendra alors de l'apparition de métastases pulmonaires. Si l'histologie est positive sur un des ganglions quel qu'il soit il y aura là une radiothérapie à la dose de 4 500 rads dans la chaîne lombo-aortique. On demande au Docteur BUCHET de nous confier la lymphographie qui sera adressée au Docteur BOCQUENTIN.

Pour plus de sécurité, et devant les incertitudes de la lymphographie, on pratique le 2 décembre 1969 un curage aortico-lombaire permettant un examen histologique :

Curage aortico-lombaire gauche : médiane et sous-ombilicale. Le grêle est isolé dans un champ humide. Section du péritoine pariétal postérieur à gauche de la racine du mésentère, section poursuivie jusqu'à l'origine de l'artère iliaque primitive gauche. Curage ganglionnaire lymphatique iliaque interne gauche, pré-aortique et latéro-aortique gauche, qui est pratiqué jusqu'à la deuxième vertèbre lombaire, après un décollement des 3e et 4e duodénum.

On prélève trois ganglions :

1. à l'origine de l'artère mésentérique supérieure
2. à l'origine de l'artère mésentérique inférieure
3. derrière le 4e duodénum, sur la veine rénale gauche.

Hémostase. Fermeture du péritoine pariétal postérieur sur un drain de Redon. Fermeture de la paroi sur trois plans. Nylon sur la peau.

Examen histologique à la suite du curage ganglionnaire, du ganglion pré-aortique et du ganglion iliaque gauche.

Curage : les préparations examinées montrent plusieurs petites formations ganglionnaires englobées dans un tissu adipeux. Le stroma lymphoïde est morcelé par des cordons réticulaires hyperplasiques, mais il apparaît indemne d'envahissement tumoral.

Ganglion pré-aortique : l'aspect se rapproche de celui du précédent prélèvement. L'hyperplasie fibreuse et réticulaire est plus marquée, refoulant le stroma lymphoïde qui est nettement régressif. Il n'y a aucune suspicion de malignité.

Ganglion iliaque primitif : image d'hyperplasie fibro-réticulaire sans évidence d'envahissement métastatique.

Malheureusement, trois mois plus tard, au début du mois de mars 1970, éclate brutalement un syndrome abdominal subaigu avec état de choc, relevant d'une hémorragie interne. Le Docteur BOCQUENTIN réintervient, après avoir constaté une localisation (tumorale) dans la fosse iliaque droite, un point de Mac Burney.

A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve un hémopéritoine de grande abondance, dont l'origine est une tumeur bourgeonnante iliaque gauche, d'aspect gélatineux, manifestement maligne et en rapport avec le dysembryome précédemment enlevé. On en pratique une exérèse incomplète, pour examen anatomopathologique. Mêchage, lame drainant l'espace pelvien et iliaque gauche ; fermeture en trois plans. Les suites sont simples.

La tumeur iliaque gauche est envoyée pour examen à Monsieur le Professeur De BRUX qui nous répond :

les différents fragments examinés confirment complètement la notion clinique de métastase. Il s'agit, en effet, de formations tumorales prenant un aspect de dysembryome malin, de caractère extrêmement actif. En effet, on est en présence d'un tissu mésenchymateux peuplé par de petits éléments cellulaires allongés qui, par endroits, se tassent, formant des nappes plus ou moins denses d'éléments tumoraux. Mais ici il n'existe même pas de différenciation épithéliale quelconque. Par contre, les phénomènes de nécrobiose, d'infarctissement et d'hémorragie sont très importants.

Le pronostic de cette forme est extrêmement sévère. Il ne semble pas que la chimiothérapie même puisse avoir quelque influence.

Malgré cette appréciation pessimiste de Monsieur le Professeur De BRUX, nous adressons à nouveau notre jeune malade à l'Hôpital Necker, peu de temps après l'intervention. La notion de métastases de dysembryome malin est donc bien confirmée. Actuellement le malade est traité par cobaltothérapie et par une polychimiothérapie antimitotique. Mais malgré les moyens mis en oeuvre, l'état s'altère et le pronostic est très sombre.

- IV -

ETIOLOGIE

-:-

Fréquence -

Comme toutes les autres localisations néoplasiques, le cancer du testicule semble en actuelle progression, parce que plus souvent et mieux diagnostiqué ; les cancérologues ajoutent que l'espérance de vie étant prolongée, bien des tumeurs malignes apparaissent qui n'auraient pas eu lieu, le sujet ayant succombé bien avant d'une autre affection, par exemple longtemps ce fut la tuberculose qui était la responsable d'une proportion importante des décès des adolescents et adultes jeunes.

Pour le cancer testiculaire, qui frappe avec une nette prédominance les individus jeunes, il semble que cet argument ne joue pas, et tous les services spécialisés, par exemple d'urologie au Val de Grâce (Professeur agrégé THOMAS) reconnaissent la multiplication annuelle des cas hospitalisés pour tumeur maligne du testicule.

Classiquement, la localisation testiculaire représente de 1 à 2 p.cent des cancers chez l'homme, 0,6 p.cent selon GILBERT et HAMILTON, 1,5 p.cent pour SAUER et WATSON, 2 p.cent pour PROSSOR, 2,88 p.cent pour DIXON et MOORE : mais ce dernier chiffre est établi en milieu militaire, avec des âges entre 20 et 40 ans, c'est-à-dire période de la vie où le cancer testicu-

laire est le plus fréquent. Selon SAUER, le cancer testiculaire représente 10 p.cent des tumeurs malignes génito-urinaires chez l'homme.

Age -

S'il existe des observations concernant tous les âges, il est net que le cancer du testicule est anormalement signalé chez le nourrisson et l'enfant, alors que les tumeurs malignes d'autres sièges sont exceptionnelles dans le jeune âge. Avant 15 ans, il s'agit de tumeurs embryonnaires ; le séminome est exceptionnel avant la puberté. L'âge de prédilection se situe entre 20 et 40 ans, avec une moyenne de 40 ans pour le séminome, de 30 ans pour le carcinome embryonnaire et le tératome. Pourtant ce sont les dysembryomes et les chorio-épithéliomes qui sont surtout vus chez l'adulte jeune, par exemple en milieu militaire.

Côté, bilatéralité. Les deux côtés peuvent être également frappés. Quant aux formes bilatérales, elles concernent surtout les ectopies doubles, car l'anomalie, même corrigée chirurgicalement, même spontanément régressive, est sans aucun doute une cause fréquente de tumeur maligne. Des statistiques montrent que dans un tiers des cancers testiculaires, il y a eu ectopie de la glande. Pour certains auteurs, le testicule reste en ectopie parce qu'il est malformé, embryonnaire, donc favorable à une évolution néoplasique. Dans les formes bilatérales les atteintes sont plus souvent successives que simultanées, ces dernières étant si exceptionnelles qu'on peut peut-être considérer la seconde tumeur comme une métastase de la première. En dehors de l'ectopie, on a discuté comme causes favorisantes le traumatisme, retrouvé dans environ 10 p.cent des cas sans qu'on puisse vraiment affirmer sa responsabilité. Une atrophie post-traumatique, ou consécutive à une interven-

tion locale, pourrait jouer le rôle d'intermédiaire entre l'accident proprement dit et la cancérisation.

L'inflammation, l'infection, ont été également mises en cause. Une orchite ourlienne a été parfois relevée dans les antécédents du malade ; on peut expliquer son rôle par l'atrophie ainsi déterminée. Mais on sait combien les travaux actuels attachent d'importance aux virus qui expérimentalement peuvent être à l'origine d'une prolifération néoplasique. On tente actuellement de transposer ces faits à l'homme, mais les moyens de vérification manquent encore. Citons par curiosité l'observation de PENNA-NEAC'H et ARDISSON qui en 1954 rapportaient le cas d'un jeune homme de 22 ans qui un mois après une rubéole constate une tuméfaction testiculaire gauche augmentant rapidement de volume et pour cela excisée, au cours d'une castration. Deux traitements radiothérapiques, une cure de frénantol (la réaction de Brouha étant négative) n'empêchent pas une récurrence in situ, exigeant une réintervention. Après un nouveau traitement radiothérapique, la guérison semble assurée pour le moment. Histologiquement, il s'agissait d'une tumeur embryonnaire maligne de type chorio-placentaire indifférencié. La seconde pièce opératoire a donné le même aspect avec nombreuses zones de nécrose. On peut regretter l'absence de recul de cette observation, dont théoriquement le pronostic est sombre. Le fait à retenir est la succession rapide de la maladie virale, rubéolique, et du cancer testiculaire. En 1954 on ne disposait guère que du travail de DURAN REYNALDS, qui admettait que "les virus, parasites cellulaires obligatoires, sont capables de stimuler la croissance des cellules à l'intérieur desquelles ils se multiplient ; que très souvent leur activité ne se manifeste que dans des conditions bien dé-

terminées, parmi lesquelles il faut citer l'influence de stimulants variés et un cadre génétique défini strictement, que les virus sont spécifiques pour des tissus donnés au niveau desquels ils produisent toujours les mêmes lésions, qu'ils peuvent subir des variations et déterminer des lésions dans d'autres tissus, qu'ils peuvent rester latents et ne se manifester que beaucoup plus tard, qu'ils peuvent se présenter soit à l'état libre, soit dans un état masqué."

Une telle hypothèse est actuellement à l'honneur, nous ne nous attarderons pas, puisqu'elle dépasse et nos compétences, et le cadre de cette modeste étude à visées pratiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

- V -

HISTOGENESE ET CLASSIFICATION

-:-

Avant d'établir l'histogénèse des cancers testiculaires telle que nous l'admettons aujourd'hui, bien des tâtonnements ont dû être faits. C'est ainsi qu'au début du siècle, CHEVASSU distinguait :

les tumeurs histioïdes propres au testicule, avec leurs deux formes : néoplasme de l'épithélium séminal le séminome, par prolifération des spermatogonies les moins différenciés ;
néoplasme des cellules interstitielles, le plus souvent bénin ;
les tumeurs histioïdes banales, fibrome, sarcome ;
les tumeurs organoïdes, adénome testiculaire ;
les tumeurs hétérotopiques, développées au niveau d'inclusions dans la glande de tissus étrangers : ce sont des embryomes qui peuvent être des tératomes, des tumeurs mixtes, des placentomes. A ces variétés, CHEVASSU ajoutait les tumeurs secondaires.

Plus récemment, on a distingué :
les tumeurs germinales, développées aux dépens des cellules germinatives ;
les tumeurs non germinales, provenant des autres tissus de la gonade. Les tumeurs primitives peuvent donc se développer à partir de l'un des constituants de la glande testiculaire. Rappelons que la testicule comprend un squelette fibreux, le corps de HIGHMORE, qui occupe le pôle supérieur au niveau de l'insertion épididy-

maire, l'albuginée enveloppe la glande, une série de septums fibreux irradie, à partir du corps de HIGHMORE, vers l'albuginée en divisant les testicules en une série de lobes. Dans chacun de ces lobes, il existe trois ou quatre canaux séminipares dont la paroi est constituée :

- d'une part, par les éléments de la lignée séminale, susceptibles de donner lieu aux tumeurs dites germinales ;

- d'autre part, par le syncytium de Sertoli, pouvant être à l'origine des androblastomes.

L'ensemble des canalicules séminipares d'un lobe est drainé par un tube droit : les tumeurs développées à ce niveau sont les épithéliomas Wolffiens ; entre les éléments canaliculaires, un stroma conjonctif peut par prolifération donner lieu à un sarcome, tandis que les cellules interstitielles de Leydig peuvent être à l'origine d'épithéliomas interstitiels.

Les tumeurs germinales représentent à elles seules plus de 96 p.cent des cancers du testicule. Seule nous intéressera, par conséquent, la classification des tumeurs germinales auxquelles, aussi bien, appartient notre observation. Selon DIXON et MOORE les tumeurs germinales testiculaires dérivent d'une cellule-souche, la gonie, qui peut proliférer de deux manières : par prolifération néoplasique directe : d'où constitution d'une tumeur homogène, goniome, ou séminome de Chevassu ;

par prolifération éphébogénétique, la cellule proliférant sans différenciation. Il se constitue ainsi une tumeur indifférenciée, faite de cellules multipotentiellles : c'est le carcinome embryonnaire, susceptible de différenciation selon un potentiel trophoblastique, et c'est alors le chorio-carcinome, dit également throphoblastome ou chorio-épithéliome ; ou selon un potentiel somatique, et ce sont les tératomes,

les uns immatures, ectodermiques, entodermiques, mésodermiques, les autres adultes, véritables embryons miniatures.

On est ainsi arrivé à distinguer 15 variétés histologiques possibles, classées en cinq groupes, d'évolution et de pronostic distincts :

- Groupe I : séminome pur
Groupe II : carcinome embryonnaire pur,
ou avec séminome
Groupe III : tératome pur, tératome avec séminome
Groupe IV : tératome avec carcinome embryonnaire,
tératome avec chorio-carcinome,
tératome avec carcinome embryonnaire
et chorio-carcinome, les trois
formes pouvant exister avec ou
sans séminome
Groupe V : chorio-carcinome pur, chorio-carcinome
avec séminome ou avec carcinome
embryonnaire, ou avec les deux
à la fois.

Le diagnostic histologique est donc primordial, la nature de la tumeur conditionnant dans une certaine mesure le type de traitement et le pronostic. Nous allons donc attacher une particulière attention aux éléments cliniques, lymphographiques, anatomopathologiques et biologiques d'un diagnostic qui se devra d'être aussi précoce que possible.

- VI -

DIAGNOSTIC

-:-

La précocité du diagnostic est d'autant plus impérieuse que si l'extension locale du cancer testiculaire est relativement lente et tardive (COUVELAIRE), par contre l'extension à distance est précoce et massive, d'abord par voie lymphatique, ensuite par voie sanguine, notamment veineuse.

On peut schématiser comme suit les circonstances dans lesquelles le diagnostic sera fait :

- ou bien la tumeur est vue à son tout début, cas le plus favorable, mais malheureusement rare, la symptomatologie étant des plus réduites, l'aspect, des plus anodins. Il s'agit en effet d'une petite zone testiculaire modifiée dans sa consistance, anormalement dure, et dans sa sensibilité, par perte élective de la sensibilité testiculaire normale. Parfois l'attention du malade est attirée par une sensation de pesanteur, de tiraillement localisé ; souvent c'est une découverte fortuite. D'emblée, la castration s'impose.

- ou bien la tumeur est vue à un stade plus évolué, et déjà elle est très évocatrice de cancer: ce qui eut lieu dans notre cas. C'est une bourse volumineuse qui a alerté le malade et l'amène à consulter. L'examen clinique, visuel, d'abord, montre une augmentation de volume uni-

latérale avec intégrité du scrotum. Le poids est augmenté, ce qui n'a pas lieu en cas d'orchite ; au palper le scrotum n'est pas induré. La vaginale est parfois pincée, mais une lame d'hydrocèle réactionnelle risque de s'opposer à la recherche de ce signe. L'exploration du contenu scrotal est le temps essentiel de l'examen par palpation, en étudiant la morphologie de l'appareil épидидymo-testiculaire, en découvrant deux repères essentiels : la tête de l'épididyme qui coiffe le pôle supérieur du testicule, donc de la tumeur, le sillon épидидymo-testiculaire, qui sépare l'épididyme de la tumeur. Selon les termes de CHEVASSU, toute tumeur intrascrotale ayant à sa surface la tête de l'épididyme est forcément un gros testicule. La transillumination permet de constater l'opacité de la lésion, alors que les épanchements séreux de la vaginale sont translucides.

Etant reconnue la lésion testiculaire, reste à apprécier sa nature tumorale et son extension.

A l'examen local il faut ajouter l'examen régional : intégrité du cordon, du déférent en particulier, absence de modification du carrefour génital profond, par le toucher rectal, limpidité des urines, autant d'éléments en faveur du caractère encore isolé de la tumeur. Un gros testicule monosymptomatique doit être suspecté à priori de cancer. Le diagnostic différentiel avec une tuberculose ou une syphilis se pose à peine de nos jours.

Le diagnostic biologique sera surtout important en cours d'évolution, pour surveiller l'extension, la reprise, la récurrence du processus néoplasique après traitement chirurgical, chimiothérapique, radiothérapique. La prolanurie est un élément décisif lorsqu'il est positif,

mais tardif souvent, et aussi inconstant. La nature histologique de la tumeur conditionne par ailleurs les modifications de la prolanurie, spécifique du cancer testiculaire : les séminomes s'accompagnent d'une augmentation importante des prolans A, 500 à 2 000 Unités-Souris ; les dysembryomes ne donnent qu'une élévation discrète, moins de 500 U.S., alors que le chorio épithéliome provoque une augmentation massive de la prolanurie A, de 30 000 à 50 000 U.S. et la présence de prolan B. Le taux de la prolanurie est proportionnel à l'activité métastatique, à l'envahissement lymphatique. Plus qu'un élément du diagnostic initial, c'est donc un moyen de surveillance de l'évolution des tumeurs traitées.

ROUFFILANGE et TOUDOIRE, en 1967, ont publié le résultat de leurs études de prolanurie dans 151 cas de cancer du testicule traités entre 1950 et 1961 au Val de Grâce. Les résultats du dosage sont considérés comme positifs avec des taux de Prolan A supérieurs à 40 Unités Rat Zondek, indifférents entre 10 et 40 U.R.Z. et négatifs au-dessous de ces chiffres. La valeur de ces dosages est certaine, puisqu'on obtient ainsi un élément positif quasi-pathognomonique dans plus des deux tiers des cas et même dans plus des trois quarts si on y ajoute les dosages limites. Les chiffres sont normaux dans les cas cliniquement douteux, en fait lésions épидidymaires, hématoécèles. Par contre, la négativité de la recherche des prolans A et B n'élimine pas le diagnostic : elle a été constatée à tort, dans 20-30 p.cent des cas. Mais c'est en tant qu'indication pronostique que la prolanurie intervient :

Le prolan B est un signe pathognomonique de tumeur avec tissu chorial ; ROUFFILANGE indique même que la prolanurie B constatée a permis de

rectifier un diagnostic anatomopathologique qui écartait la nature chorionique de la tumeur : cela dans 8 cas sur 23, avec vérification ultérieure par un nouvel examen des coupes ou une vérification nécropsique. Par contre la distinction biologique entre dysembryome et séminome est moins nette, l'absence de prolanurie A étant possible dans les deux cas. En l'absence de métastase toutefois, une prolanurie A élevée est en faveur d'un dysembryome, le taux moyen étant près de dix fois supérieur à celui des séminomes.

Si dès le premier examen, des métastases sont déjà constituées avant tout traitement, les prolans sont généralement augmentés. Dans l'ensemble des tumeurs testiculaires, le dosage des prolans est négatif dans 30 p.cent des cas, proportion qui tombe à 8 p.cent en cas de métastases. Il faut donc savoir qu'une prolanurie très élevée au premier examen doit faire rechercher une métastase ganglionnaire ayant échappé à l'examen clinique : cela par la veinographie cave, et surtout par la lymphographie.

On doit à J.D. PICARD et J. BABINET d'importantes études sur la lymphographie de l'extension ganglionnaire dans les tumeurs testiculaires. On sait que les lymphatiques du testicule se jettent à droite dans les ganglions latéro-aortiques droits précaves, et dans les ganglions pré-aortiques au-dessous de la veine rénale, et à gauche dans les ganglions latéro-aortiques gauches, par conséquent en rapport étroit des deux côtés avec l'uretère (d'où, soit dit en passant, nécessité classiquement reconnue d'une urographie, sur laquelle nous n'insisterons pas).

Une voie lymphatique accessoire s'unit aux lymphatiques de l'épididyme, accompagne l'artè-

re déférentielle, suit le déférent jusqu' à la vessie et se jette dans le ganglion le plus haut de la chaîne iliaque externe. La technique d'opacification des lymphatiques est désormais classique : injection très lente, en trente minutes environ, de lipiodol fluide dans un tronc lymphatique du cou de pied, de chaque côté, tronc repéré à sa coloration après injection de bleu violet patent dans le premier espace métatarsien. Il est également possible d'utiliser la lymphographie directe par injection du lipiodol dans un lymphatique du cordon. Le volume à injecter ne doit pas dépasser 20-25 ml pour un adulte de 70 kg. On prend des clichés précoces pour étudier la circulation lymphatique, ralentie ou bloquée par les métastases, puis des clichés tardifs, à la douzième heure, pour étudier l'opacification ganglionnaire. La lymphographie indirecte, à point de départ pédieux, donne une image caractérisée :

- par de riches anastomoses entre les voies droite et gauche : ce qui indique l'insuffisance d'un curage ganglionnaire lombo-aortique unilatéral, geste incomplet ;
- par des variations de terminaison du canal thoracique à gauche, à droite, ou dans les deux creux sus-claviculaires : la lymphographie est donc utile avant l'irradiation.

Les images traduisant un envahissement ganglionnaire sont de deux ordres :

- directes : lacunes ganglionnaires sinusales, avec un réseau lymphatique riche débordant le rachis, ganglions augmentés de volume d'opacification, aux contours irréguliers ;
- indirectes : exclusion ganglionnaire, correspondant à un blocage partiel plus souvent que complet. Dans ce dernier cas on a pu observer

un passage de lipiodol dans le poumon, avec apparition d'un granité diffus, par communication lympho-veineuse. L'urographie donne parfois une image de refoulement de l'uretère par un ou plusieurs ganglions hypertrophiés.

Analysée en fonction du contexte clinique, biologique et urographique, la lymphographie est une méthode de diagnostic assez fidèle : mais l'image peut être normale malgré une métastase massive excluant radiologiquement le ganglion, et inversement une métastase microscopique n'est pas décelable. C'est également une méthode de surveillance après curage ganglionnaire orienté par la lymphographie, et pour s'assurer de l'absence de récurrence ganglionnaire après traitement.

NAULLEAU, CHEGUILLAUME, LARRA et TIGORI proposent une méthode de lymphographie radio-active, le lipiodol extra-fluide étant marqué par ^{131}I . L'injection se fait par voie pédieuse, bilatéralement, chaque pied ayant 20 millicuries, puisque l'activité est de 2 millicuries par millilitre d'opacifiant. On empêche la fixation thyroïdienne en administrant au préalable du Lugol. L'inconvénient majeur réside dans la fixation pulmonaire importante, de 10-50 p.cent de la radio-activité injectée. L'évacuation urinaire de l'iode se fait en 4-6 jours. La dose ganglionnaire est en moyenne de 800 rad par millicurie d'iode injecté, avec des variations de 1 000 - 25 000 rad. Cette lymphographie radio-active est considérée par NAULLEAU et ses collaborateurs comme un complément de la chirurgie et de la radiothérapie des séminomes et des dysembryomes, en assurant une irradiation sélective des adénopathies suspectes susceptibles d'échapper à la chirurgie et à la radiothérapie, tout en mettant le rein à l'abri de l'irradiation.

Il s'agit donc à la fois d'une méthode de diagnostic et d'une méthode de traitement radiothérapique.

Le diagnostic anatomopathologique est évidemment l'une des étapes décisives, et nous revenons ainsi aux considérations d'histogénèse exposées plus haut. Rappelons, rapidement que le séminome est à la coupe une tumeur homogène, ferme, de couleur blanc gris, d'aspect brillant avec des plages de nécrose et de petits foyers hémorragiques caractéristiques ; que le carcinome embryonnaire pur ou avec séminome, présente à la coupe un aspect bigarré, granuleux, gris blanc avec de nombreuses zones de nécrose hémorragique ; que le tératome, pur ou avec séminome, de consistance irrégulière, présente une surface souvent creusée de kystes de taille variable à contenu clair ou gélatineux, avec des ilots de cartilage, des spicules osseuses, les zones de nécrose et d'hémorragie étant rares ; les tératomes purs ou associés aux autres formes ont un aspect nodulaire avec souvent des kystes et zones hémorragiques.

Quant au chorio-carcinome, pur ou associé, de malignité extrême, il est généralement petit, occupant une partie seulement de la glande qui, extérieurement, est normale. A la coupe, on trouve une zone très nécrotique et hémorragique.

o

Ainsi, chaque élément pris isolément ne saurait à lui seul emporter la conviction d'un diagnostic précis. Seules la réunion, la confrontation des renseignements obtenus par la clinique, la biologie, la lymphographie et l'urologie, l'histopathologie, permettront de conclure à la variété de la tumeur testiculaire devant laquelle

le on se trouve. Mais surtout les applications pratiques vont dépendre du moment où le diagnostic a été établi :

précoce, nodule isolé, ou modification anormale de la consistance de la glande : c'est le stade I, la forme atrophique. On demandera un dosage des prolans, rarement anormaux il est vrai à ce moment, une urographie, et on interviendra rapidement. La constatation d'un séminome implique l'hémi-castration avec ligature première du cordon aussi haut que possible, irradiation post-opératoire ; la constatation d'un dysembryome fait ajouter à l'hémi-castration une exploration, un curage des adénopathies, un examen de la chaîne lymphatique contralatérale en cas de métastases précoces importantes. Si le testicule est nettement tumoral, on a préconisé parfois une irradiation pré-opératoire, mais toujours une exploration, une hémi-castration. Si l'histologie indique un dysembryome, il faut une exploration et un curage sous-péritonéal dans un deuxième temps opératoire, suivis de cobalt ; s'il s'agit d'un séminome une radiothérapie post-opératoire est également indiquée.

Le dosage des prolans sera également interprété : la présence de prolane B au moment de l'intervention ou après elle, signifie dysembryome, même si l'histologie ne l'indique pas. L'absence de prolane B, normale dans le séminome, n'est rassurante que dans le dysembryome, avec bon pronostic immédiat, mais le prolane B peut toujours apparaître par la suite. Un prolane A dépassant 40 U.R.Z. est facteur de gravité et fait soupçonner une métastase même si la clinique est négative à ce sujet. Le séminome implique l'association de radiothérapie et de chimiothérapie, le dysembryome peut bénéficier d'oestrogènes de synthèse. Les prolans continuent à être dosés tout au long de l'évolution.

Si chez un enfant le cancer du testicule est diagnostiqué plus tardivement, le diagnostic se fondera sur l'histologie de la pièce d'hémi-castration, sur la biopsie d'une métastase, sur le dosage des prolans : un séminome pur exige l'irradiation, le dysembryome, l'exérèse des métastases accessibles, la chimiothérapie, puisque ce type de tumeur est rapidement radio-résistant.

- VII -

TRAITEMENTS : BASES, TECHNIQUES,
RESULTATS

-:-

Nous avons vu que pour arriver à un diagnostic déterminant la conduite thérapeutique, il y avait lieu de confronter les données de la clinique, les dosages biologiques, les explorations radiologiques, pulmonaires, urographiques, voire digestives, osseuses, à la recherche de métastases. On saura également se souvenir que le séminome est très radiosensible, et même parfois radiocurable. Une dose de 1 000 à 2 500 r/tumeur en dix à quinze jours a réussi à stériliser la lésion dans certains cas favorables. Le carcinome embryonnaire est beaucoup plus radio-résistant, une dose de 2 000 r/tumeur est insuffisante, et doit être élevée à 3 000 r/tumeur. Mais il faut compter avec de possibles radio-résistances. Le choriocarcinome, comme le tératome, sont eux totalement radio-résistants. Pour le premier, la rapidité des métastases par voie lymphatique et sanguine raye la radiothérapie de cette indication, et même la chirurgie n'apportera pas de guérison.

Cependant, même dans les formes au pronostic le plus sombre, on se doit d'agir, rapidement, puisque à la chirurgie et à la radiothérapie, on adjoint maintenant la chimiothérapie dont les formules se renouvellent à peu près incessamment. Il est difficile de codifier une attitude thérapeutique en fonction du diagnostic histologique, puisqu'interviennent également le mo-

ment auquel le traitement est appliqué, l'extension d'éventuelles métastases, la présence, l'importance ou l'absence de la prolanurie. C'est donc analytiquement que nous envisagerons les différentes méthodes de traitement, parmi lesquelles cependant nous donnerons la meilleure place aux nouvelles chimiothérapies, riches malgré tout d'espoir.

La chirurgie peut être réalisée par :

la castration simple, ablation du testicule et du cordon, a été longtemps le seul recours. Mais on peut prévoir son insuffisance lorsque des métastases sont déjà constituées au premier examen. D'ailleurs les statistiques montrent que même en l'absence de tout signe d'extension, la castration est insuffisante tant qu'elle est employée seule. En réunissant toutes les formes de tumeurs malignes et en admettant que la castration ait eu lieu au tout début, on ne dépasse pas 25 p.cent de survies à cinq ans. Et comme il n'existe pas de moyens d'affirmer l'absence de métastases, la prudence commande d'agir comme si elles existaient d'emblée, donc de recourir à la castration associée au curage ganglionnaire. Les résultats néanmoins vont dépendre de l'intégrité ou de l'envahissement néoplasique des ganglions excisés. Des techniques nouvelles de curage, toujours plus audacieuses et étendues, ont des chances d'améliorer les résultats.

La radiothérapie dispose elle aussi de diverses techniques. La radiothérapie dite conventionnelle peut être prophylactique, et s'efforce alors d'éviter l'extension et la constitution de métastases. La pénétration, les portes d'entrée, la dosimétrie, sont fixés selon chaque cas pris individuellement. Irridation du cordon spermatique, de la région inguinale des deux cô-

tés, irradiation cruro-iliaque bilatérale et symétrique, irradiation des ganglions lombo et abdomino-aortiques, irradiation du médiastin, du creux sus-claviculaire gauche, sont justifiées même en l'absence de toute métastase décelable, l'invasion lymphatique sautant volontiers un relais ganglionnaire. L'irradiation classique exige donc les champs suivants, jointifs :

deux champs iliaques, englobant la cicatrice opératoire ;
deux champs abdominaux paramédians,
deux champs abdomino-thoraciques paramédians,
deux champs thoraciques paramédians,
un champ sus-claviculaire gauche,
les champs lombaires et médiastinaux postérieurs symétriques.

Mais de plus en plus la télécobalthérapie et la radiothérapie à hauts voltages sont employées pour irradier les territoires lymphatiques des tumeurs testiculaires radio-résistantes. On peut ainsi délivrer une dose profonde très élevée en respectant les plans superficiels, diminuer les manifestations d'intolérance générale et digestive. La difficulté est de protéger les structures voisines normales des fortes doses qu'elles ne supporteraient pas sans dommage.

Le Cobalt 60 a apporté de grosses améliorations à l'irradiation. N. SIMON et WINSBERG proposent d'irradier les métastases pulmonaires en évitant la réaction de fibrose, par un rayonnement à très fort voltage, en irradiant la totalité du thorax, mais sur des champs très limités et changés chaque jour pendant une série de douze séances quotidiennes. S'il s'agit de traiter une tumeur radio-sensible, les auteurs pensent que la chimiothérapie devient inutile, ou du moins moins impérative.

C'est cependant dans le domaine de la chimio-

thérapie que les progrès ont été les plus nets ces dernières années. Nous disposons en effet de substances cytolytiques capables de faire fondre le tissu néoplasique tout en respectant les tissus sains, La difficulté cependant est d'obtenir des formules permettant une action efficace mais pourtant tolérable par l'organisme et en particulier le sang et les organes hématopoïétiques.

On avait commencé avec l'uréthane, la moutarde azotée. On a continué avec la nitrofurazone qui à la dose journalière de un gramme et demi à deux grammes avait permis à WILDERMUTH d'améliorer un cas de cancer testiculaire avec métastases pulmonaires pendant dix huit mois. En 1966 KLEIN et PETIT ont publié leurs résultats, à la suite des essais de ENNUYER en 1960. KLEIN rapporte quatre cas de métastases pulmonaires de dysembryomes testiculaires traités par la nitrofurazone, ou semi-carbazone du nitro-5-furaldéhyde. Le premier cas est un remarquable succès : un homme de 32 ans subit cinq mois après une castration unilatérale avec curage ganglionnaire pour dysembryome malin une télécobalthérapie de 3 000 r sur les régions inguinales. Pourtant l'état s'altère rapidement et cinq mois plus tard, le malade a perdu 10 kg et présente des métastases pulmonaires bilatérales. On institue un traitement par nitrofurazone, 35 grammes en un mois. Vers le quinzième jour du traitement apparaît une polynévrite sensitivo-motrice des quatre membres, si douloureuse que les opiacés sont nécessaires. Par contre l'état général s'améliore, et deux mois après la fin du traitement, l'état est bon, l'examen clinique négatif, la polynévrite guérie sans séquelles. Trois ans plus tard, le malade, revu, demeure complètement guéri, avec ainsi un recul de trois ans.

Des trois autres malades, l'un porteur de métastases pulmonaires et autres n'a tiré aucun bénéfice du traitement ; une polynévrite est apparue deux semaines après le début et l'évolution a été rapidement mortelle. Chez les deux autres malades, l'évolution des métastases pulmonaires n'a été que très transitoirement ralentie ; il y a eu également une polynévrite, complication observée régulièrement dans tous les cas traités par nitrofurazone : douleurs, dysesthésies à partir du quinzième jour, atrophie des loges antéro-externes et des inter-osseux, douleurs vives, rebelles aux vitamines B. La régression, si elle se produit, ne survient qu'après l'arrêt du traitement. Le traitement peut entraîner, mais de façon inconstante, la disparition bdu-rable des métastases pulmonaires, au prix de graves complications neurologiques. On a cependant retenu de ces essais qu'une action pouvait être ainsi parfois obtenue sur une tumeur réputée radio-résistante même avec une radiothérapie de haute énergie.

LI, WHITMORE, GOLBEY et GRABSTALD en 1960 publient les résultats qu'ils ont obtenu chez 36 malades porteurs de cancer testiculaire avec métastases, par l'association de trois chimiothérapiques ; un agent alkylant, une substance anti-métabolisante, un antibiotique anti-tumoral, l'actinomycine D. Il s'agissait chaque fois de tumeurs particulièrement rebelles, dysembryomes et chorio-épithéliome. Les trois produits ont été expérimentés isolément, puis en association. Deux anti-métabolisants ont donné des résultats dans 12,5 p.cent des cas, l'agent alkylant associé à l'actinomycine D a été efficace dans 22,2 p.cent des cas, les trois produits réunis ont agi dans 52 p.cent des cas, 12 fois sur 23 malades traités. Les améliorations ont porté sur les examens de laboratoire, ou sur la clinique, ou sur les deux séries de

symptômes, avec des signes de régression tumorale persistant de un à 18 mois ou davantage. Dans sept cas on a assisté à la disparition complète ou presque complète des métastases pulmonaires et des adénopathies perceptibles ; en cas de choriocarcinome, les taux élevés de prolans ont disparu. Avec un traitement d'entretien, sept de ces malades ont repris une vie pratiquement normale pendant 9-18 mois ou davantage. Une récurrence est survenue dans quatre cas après une rémission de deux à sept mois ; un échec total a été enregistré chez trois malades.

Des neuf malades traités par l'association d'alkylants, les deux qui avaient reçu du chlorambucil et de l'actinomycine D ont seuls obtenu une rémission, dont l'une, clinique et biologique, maintenue pendant douze mois. Chez l'autre malade, la disparition des métastases pulmonaires a été totale mais transitoire, pendant un mois, et la mort est survenue malgré la poursuite du traitement.

Des huit malades traités par l'association 6-mercaptopurine/6-diazo-5-oxo-L norleucine, un seul a été amélioré après une castration gauche pour choriocarcinome ; le seul symptôme qui persistait était une élévation des gonadotrophines urinaires à 1 000 - 4 000 U.I. par 24 heures, malgré une lymphadénectomie et une radiothérapie médiastinale et thoracique post-opératoire. La prolanurie est devenue négative en trois semaines de chimiothérapie et l'est demeurée pendant 39 mois.

Aucun succès n'a par contre été enregistré chez deux malades traités par l'association agent alkylant/6-diazo-5-oxo-L-norleucine. On peut en conclure que la présence dans le traitement de l'actinomycine D améliore les résultats qui atteignent leur maximum dans l'association triple.

C'est à une conclusion analogue qu'est arrivé MACKENZIE en publiant, en 1966, une étude de 154 cas de cancers testiculaires métastasiés, traités par chimiothérapie. 24 malades sont considérés comme "libérés de leur tumeur". Dans 21 cas l'actinomycine D a été utilisée soit seule, soit associée au chlorambucil ou au méthotrexate. Sur deux autres cas de séminome le chlorambucil a fait régresser la tumeur chez un malade ; le taux élevé de gonadotrophines chorioniques a disparu chez un troisième sujet après emploi de la 6-mercaptopurine et le 6-diazo-5-oxo-levonorleucine ; des rémissions moins importantes ont été observées avec l'emploi de ces mêmes agents et avec l'actinomycine D en association. Dans l'ensemble, on doit reconnaître que l'actinomycine D seule est l'agent chimiothérapique le plus actif dans la destruction des métastases du carcinome embryonnaire, du tératocarcinome ou du chorio-épithéliome ; tandis que le chlorambucil paraît le meilleur moyen de traiter le séminome métastatique.

Puis vinrent les essais avec la mithramycine, un antibiotique fongique qui outre son activité antibactérienne sur les germes gram positif, est doué d'une action antimitotique vérifiée en cultures de tissus, et sur les tumeurs animales. BROWN et KENNEDY en 1965 ont indiqué leurs essais chez douze malades porteurs de tumeurs malignes de la lignée germinale du testicule, échappant à toute autre thérapeutique. La mithramycine a permis d'obtenir une régression frappant de la tumeur et de ses métastases dans sept cas sur douze. Neuf seulement des malades avaient reçu la médication à dose suffisante, ce qui élève à 7 sur 9 la proportion des réponses positives. Ces résultats sont obtenus spécialement dans les cancers de type embryonnaire, dont la malignité est particulièrement élevée. Une amélioration se produit un mois après

le début du traitement. Des cures répétées à un mois d'intervalle permettent après plusieurs séries, d'obtenir des rémissions de bonne qualité et parfois prolongées à deux ans ou davantage. La dose utilisée est de 50 microgr/kg de poids du corps et par jour pendant cinq jours. La posologie doit être ajustée en tenant compte de la tolérance individuelle et de l'effet cumulatif qui apparaît lors de la répétition des cures. Les effets secondaires sont digestifs surtout, mais aussi cutanés, hépatiques, rénaux, hématologiques, neurologiques ; les complications hémorragiques sont parmi les accidents les plus redoutables. Les risques sont accrus chez les malades précédemment irradiés. Les manifestations toxiques ne s'opposent cependant pas au recours à cette chimiothérapie anticancéreuse, considérée par BROWN et KENNEDY comme une possible et efficace arme nouvelle dans un proche avenir (1965).

REAM, PERLIA, WOLTER et TAYLOR en 1968 à leur tour ont publié les résultats obtenus avec la Mithramycine chez trente sujets porteurs de cancer testiculaire avec métastases. Ce n'est que dans 26 cas que l'effet thérapeutique a pu être déterminé, il a été net, objectivement démontrable, dans neuf cas, avec action complète dans deux de ces cas. Les meilleures réponses ont été celles obtenues en cas de dysembryome malin avec métastases pulmonaires. Le mode d'administration a été une perfusion intra-veineuse continue d'une dose moyenne de 25 microgr/kg, avec des variantes entre 15 et 37 microgr,5/kg de poids du corps. La dose totale pour un traitement a été de 125 à 350 microgr/kg, plus souvent entre 225 et 250 microgr/kg de poids du corps. Dans la plupart des cas, la perfusion a été arrêtée à 250 microgr/kg, voire plus tôt en cas de début de manifestations toxiques. Entre les perfusions, certains malades ont reçu

des injections, une, deux ou trois fois par semaine, de 20 à 40 microgr/kg. Les perfusions continues ont été faites à intervalles de quatre à huit semaines ; si aucune amélioration n'était obtenue après la seconde perfusion, on a renoncé à la mithramycine et essayé d'autres préparations. Neuf malades ont eu une réponse objective montrant l'efficacité de la mithramycine qui comme la D actinomycine, inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique. Les deux antibiotiques antitumoraux semblent posséder la même valeur anticancéreuse, encore que la mithramycine ait parfois agi après échec de la D actinomycine. Par contre cette dernière, seule, ou associée au chlorambucil, a paru plus active que la mithramycine lorsque la tumeur testiculaire métastasiante était un choriocarcinome ou un tératocarcinome. L'action est plus nette sur les métastases pulmonaires que sur les adénopathies rétropéritonéales. Mais celles-ci pourraient bénéficier de l'effet et être excisées chirurgicalement au cours d'une rémission des métastases pulmonaires.

Les cas favorables montrent bien que la chimiothérapie est en mesure d'agir sur les métastases ; il est donc plus nécessaire que jamais, au moment de la castration chirurgicale unilatérale, de procéder à une exploration aussi complète que possible permettant un véritable inventaire des métastases. De toutes façons, la chimiothérapie devrait compléter la chirurgie, systématiquement, préventivement s'il n'y avait pas encore de dissémination, ou dès la constatation de celle-ci, sous forme de cures tous les deux mois pendant au moins les deux premières années.

- VIII -

CONCLUSIONS

- :-

I. L'observation d'un jeune malade de 16 ans chez qui fut découverte et opérée une tumeur maligne du testicule, avec une évolution rapidement très sombre malgré une cobaltothérapie et une polychimiothérapie antimitotique, nous a permis de mesurer s'il en était besoin la gravité du dysembryome malin et la rapidité de son extension.

II. Après avoir rapidement rappelé les circonstances étiologiques d'apparition des tumeurs testiculaires malignes, fréquence relative vis-à-vis des cancers de l'homme, des cancers des jeunes, rôle possible de l'ectopie, du traumatisme, de l'inflammation, nous avons insisté sur les conceptions virales et immunologiques actuelles, qui orientent les recherches sans aboutir encore à des données absolument positives.

III. D'importantes acquisitions ont été faites dans le domaine de l'histogénèse et de la classification des tumeurs testiculaires malignes, le comportement des prolans prenant ainsi toute sa signification diagnostique et pronostique.

IV. Le diagnostic repose sur la clinique, l'anatomopathologie, la lymphographie, la biologie. On sait l'importance primordiale de la recherche, d'emblée, d'éventuelles métastases ganglionnaires régionales, puis pulmonaires. La radiologie joue donc un rôle permanent dans la surveillance de l'évolution, parallèlement aux données bio-cliniques.

V. Le traitement reste avant tout chirurgical, l'hémi-castration et éventuellement l'ablation des ganglions envahis, aussi précocement que possible, s'imposant d'emblée. On utilisera ensuite et selon chaque cas particulier, la radiothérapie, la cobaltothérapie, la chimiothérapie qui s'enrichit chaque année de nouvelles formules. Actuellement l'actinomycine D, la mithramycine, associées avec des alcalinisants, des anabolisants, ont donné dans des formes particulièrement graves et radio-résistantes des rémissions cliniques, un nettoyage pulmonaire, qui sans être définitifs ni même très durables, ouvrent cependant une voie nouvelle et encourageante dans le traitement de ces redoutables tumeurs testiculaires malignes

Vu :
Le Président :
Signé : P. MOZZICONACCI

Vu :
Le Doyen Honoraire
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :
Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

--

ADAMS A.W.

Tumeurs testiculaires. Résultats éloignés de la chirurgie radicale.

Brit. Journ. Urol. 1949, 21, p.329-333.

ADERHOLD K.

Biologische Beziehungen zwischen seminomen und teratoiden Hodengeschwulsten differential diagnostische Probleme und Prognose.

Zentralbl. Chir. 1957, 82, p.336-344.

AZZOPARDI J.G., HOFFBRAND A.V.

Rétrocession spontanée d'un séminome testiculaire coïncidant avec la présence de métastases évolutives.

Journ. Clin. Pathol. 1965, 18, p.135-145.

BANG F., HAMBURGER C., NIELSEN J.

Essai de classification des tumeurs du testicule.

Bull. Assoc. Fr. Cancer 1935, 24, p.418-466.

BAWDEN D., HOCKLEY A., KAY H.E.M.

Urinary 17-oxosteroides in testicular teratoma and seminoma.

Journ. Endocrinol. 1963, 26, p.575-581.

BECLERE A.

Le séminome du testicule et le séminome
de l'ovaire.

Presse Méd. 1934, 42, p.1513-1516.

BROWN N.J.

The pathology of testicular tumours.

Miscellaneous tumours of mainly epithelial
type. Chap. VII.

Brit. Journ. Urol. 1964, 36, supp.p.70-77.

BROWN J.H., KENNEDY B.J.

Traitement par la mithramycine des cancers
du testicule compliqués de métastase.

New Engl. Journ. Med. 1965, 272, p.111-118.

CABANNE F.

Les dysembryomes du testicule.

Sem. Hôp. Paris mars 1957.

CABANNE F., GAYET R., BERROD F.

Goniomes et dysembryomes associés. Etude
anatomoclinique et biologique de deux cas.

Journ. Urol. 1957, 63, p.705-719.

CASTELAIN G., CASTELAIN C.

Cytodiagnostic immédiat des séminomes
testiculaires.

Presse Méd. 1951, 59, p.408-409.

CHASSARD J.L.

Contribution à l'étude des tumeurs mali-
gnes du testicule. A propos de 140 obser-
vations (Travail du Centre Léon Bérard).
Thèse de Lyon 1958.

CHAUVIN H.F., BRICOT R., GUERINEL G.

La lymphadénectomie dans les tumeurs du
testicule type dysembryome.

Soc. Urol. Sud Est Nice 1966.

CHEVALLEY J.

Problèmes diagnostiques et évolutifs des
tumeurs malignes du testicule (A propos
de 165 cas dont 96 avec dosage de prolans).
Thèse de Paris 1956.

CHEVASSU M.

Tumeurs du testicule.
Paris 1906 G. Steinheil éd.
Diagnostic histologique du séminome du
testicule.
Journ. Urol. 1946, 53, p.482-483.

COLLINS D.H., SYMINGTON T.

The pathology of testicular tumours.
Chap. V. Sertoli-cell tumour.
Brit. Journ. Urol. 1964, 36, p.52-61.

COLLINS D.H., CAMERON K.M.

The pathology of testicular tumours.
Chap. VI. Interstitial cell tumour.
Brit. Journ. Urol. 1964, 36, p.62-69 supp.

COLLINS D.H., PUGH R.C.B.

The pathology of testicular tumours.
Chap. I. Classification and frequency of
testicular tumours.
Brit. J. Urol. 1964, 36, p.1-12 supp.

COUVELAIRE R.

Précis de Pathologie chirurgicale 1957,
t.VI.

COX R.

La radiothérapie des tumeurs malignes du
testicule.
Brit. J. Urol. 1954, 26, p.350-361.

DOMINICIS R.D. De MARZI S., BUFALINI G.N.

Soixante et une tumeurs malignes du tes-
ticule. La Radiologica Medica 1965, 51,
p.28-35.

FEVRE M., HUGUENIN R.

Malformations tumorales et tumeurs de l'enfant.

Paris 1954, Masson éd. p.452-461.

GAILLARD J.A.

Histogénèse des dysembryomes et des tumeurs du testicule. Images initiales et aspects évolutifs.

Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer 1955, 62
p.486-494, 1956, 63, p.52-68.

GIROUD A., LELIEVRE A.

Eléments d'embryologie.

4e éd. Paris 1957 Le François éd.

GRASSET D.

Les tumeurs du testicule.

Presse Méd. 1963, 71, p.921-924.

GRAY C., MAC DONALD J., THOMPSON G.

Le tissu chorio-épithéliomateux dans les tératomes du testicule.

Am. Journ. Surg. 1950, 79, p.653-659.

GUILLEMINET M., FOURNIER P.

Evolution actuelle du traitement des tumeurs malignes du testicule chez l'enfant et l'adolescent.

Lyon Chir. 1949, 44, p.56-62.

KLEIN T.H., PETIT J.Ch., KUHLMANN O.,

KUNTZMANN J.

Nitrofurazone et métastases pulmonaires des dysembryomes testiculaires.

Bull. Cancer 1966, 53, p.355-360.

LEADBETTER W.F.

Treatment of testis tumors based on their pathological behavior.

Journ. Am. Med. Assoc. 1953, 151, p.275-280.

LI M.C., WHITMORE W.F., Jr. GOLBEY R.,
GRABSTALD H.

Effects of combined drug therapy on
metastatic cancer of the testis.
Journ. Am. Med. Assoc. 1960, 174, p.1291-
1299.

MACKENZIE A.R.

Chimiotherapy of the testicular metastatic
tumors.
Cancer 1966, 19, p.1369-1376.

MASSON P.

Etude sur le séminome.
Revue Canad. Biol. 1946; 5, p.361.
Tumeurs humaines, Maloine éd. Paris 1956,
p.25-37 et 651-757.

MELICOW M.M.

Classification of tumors of testis ;
clinical and pathological study of 105
primitive and 13 secondary tumors in
adulte, 3 primitive and 4 secondary tumors
in children.
Journ. Urol. 1955, 73, p.547-574.

MILLOT P.

Dysembryomes et goniomes testiculaires
associés, à propos de sept cas.
Thèse de Lyon 1958.

NAULLEAU J., CHEGUILLAUME J., LARRA F.,
TIGORI J.

Lymphographie radio-active dans les can-
cers du testicule.
Bull. Cancer 1966, 53, p.433-442.

PENNANEACH J., ARDISSON H.

Développement rapide d'un embryome testi-
culaire après rubéole.
Presse Méd. 1954, 62, p.214.

PARHON C.I., PETREA I.

Sur la morphogénèse du cancer testiculaire.
Presse Méd. 1958, 66, p.721-723.

PHELAN J.T., WOOLNER HAYLES A.B.

Testicular tumours in children.
Surg. Gyn. Obst. 1957, 105, p.569-576.

PICARD J.D., BABINET J.

Etude lymphographique de l'extension
ganglionnaire dans les tumeurs du testi-
cule.
Journ. Urol. Néphrol. 1964, 70, p.595-617.

PILLIET, COSTE

Etude histologique sur les épithéliomas
du testicule.
Revue de Chir. 1895, p.641-663.

PUGH R.C.B., CAMERON K.M.

The pathology of testicular tumours.
Relative malignancy of testicular tumours.
Brit. Journ. Urol. 1964, 36, supp.p.107-
111.

PUGH R.C.B., SMITH J.P.

The pathology of testicular tumors.
Brit. J. Urol. 1964, 36, p.28-44.

PUGH R.C.B., THACKRAY A.C.

The pathology of testicular tumours.
Chap. IV. Combined tumour.
Brit. J. Urol. 1964, 36, suppl. p.45-51.

REAM N.W., PERLIA Ch.P., WOLMER J., TAYLOR III SG.

Mithramycin therapy in disseminated
germinal testicular cancer.
Journ. Am. Med. Assoc. 1968, 204,
p.1030-1036.

RICHARDSON J.F., LEBLANC G.A.

Treatment of testicular tumours.

Report of 135 cases, followed five years.

Journ. Urol. 1965, 93, p.717-720.

ROUFFILANGE F., TOUDOIRE A.

Cancer du testicule et prolans.

Journ. Urol. 1967, 73, p.245-251.

SACREZ R., Le GAL Y., KURTSEMANN G., KORN R.

A propos d'un cas de dysembryome du testicule chez un nourrisson de dix mois.

Soc. Péd. Est 23 juillet 1955.

SILVERT D.

Carcinome embryonnaire du testicule du nourrisson et de l'enfant.

Journ. Urol. 1957, 78, p.269-277.

SIMON N., WINSBERG F., ROTMAN M., SILVERSTONE S.M.

Radiotherapy with moving-strip technique for testicular tumors metastatic to the lungs.

Journ. Am. Med. Assoc. 1966, 197, p.759-761.

STAVROS C.

Contribution à l'étude des embryomes testiculaires.

Thèse de Paris 1956.

SYMINGTON T., WALLACE N.

The pathology of testicular tumours hormone investigations in case of testicular tumour.

Brit. Journ. Urol. 1964, 36, p.103-106 supp.

THACKRAY A.C.

The pathology of testicular tumours. Classification and frequency of testicular tumours. Seminoma.

Brit. Journ. Urol. 1964, 36, p.12-27.

THOMAS G.J., BISCHOFF A.J.

Analyse de 80 cas de tumeurs du testicule.
Journ. Urol. 1954, 72, p.411-423.

VILLENAVE J.P.

Tumeurs germinales dysembryonnaires malignes du testicule. Etude clinico-pathologique.
Thèse de Bordeaux 1959.

WALKENS D.

Les embryomes du testicule. Etude critique. Thèse de Paris 1929.

WEIL A.R.

Les tumeurs du testicule chez l'homme.
Embryologie et pathologie générales.
Thèse de Paris 1936, 183 pp. Le François éd.

TABLE DES MATIERES

--:-

	<u>Pages</u>
I. Introduction	9
II. Historique	13
III. Observation	19
IV. Etiologie	25
V. Histogénèse et classification	29
VI. Diagnostic	33
VII. Traitement : bases, techniques, résultats	43
VIII. Conclusions	53
Bibliographie	57

